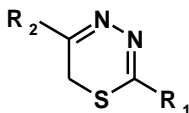


АНТИГЛИКИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,4-ТИАДИАЗИНОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФИЗИКО- ХИМИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

Олькова Ю.И., Рязанцева Ю.М., Саватеева Е.А., Цейтлер Т.А.,
Сидорова Л.П., Емельянов В.В.

Уральский федеральный университет
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

Поиск новых противодиабетических соединений представляет собой одно из важных направлений экспериментальной фармакологии в связи с пандемической распространенностью сахарного диабета в современном мире. Актуальной проблемой является разработка лекарственных средств с множественными механизмами действия, не только устраняющими гипергликемию, но и корригирующими биохимические механизмы патогенеза осложнений сахарного диабета – оксидативный стресс и гликирование белков. В наших предыдущих исследованиях уже была показана способность соединений ряда 1,3,4-тиадиазина корригировать нарушения обмена веществ у крыс при моделировании аллоксанового сахарного диабета. В эксперименте *in vitro* выявлена их антиоксидантная и антигликирующая активность.



R_1 = алкиламин и циклоалкиламин, R_2 = Ar, Het

С целью формирования представлений о взаимосвязи «структура-активность» в ряду 1,3,4-тиадиазинов с антигликирующими свойствами, а также для оптимизации отбора соединений для экспериментов *in vitro* и *in vivo*, необходимо было уточнить взаимосвязь между наличием и выраженностью антигликирующей активности и некоторыми физико-химическими константами соединений, доступными для расчетов *in silico*.

В работе исследована антигликирующая активность 24 синтезированных 1,3,4-тиадиазинов, отличающихся заместителями в положениях 2- и 5-тиадиазинового кольца, по накоплению начального продукта гликирования белков фруктозамина. Также исследовалось связывание соединений с бычьим сывороточным альбумином *in vitro* с помощью анализа концентрационного тушения собственной флуоресценции бел-

ка. По уравнению Штерна-Фольмера находили константу связывания и число связывающих центров. С помощью web-калькулятора «Molinspiration» рассчитывали ряд физико-химических констант соединений (площадь полярной поверхности, молекулярный объем, коэффициент распределения в системе «*n*-октанол-вода» ($\log P$)).

Установлено, что среди изученных физико-химических показателей наиболее выраженную корреляцию ($r=-0,59$, $p<0,001$) с антигликирующей активностью демонстрирует коэффициент $\log P$ – показатель соотношения липо- и гидрофильных свойств тиадиазинов. Большинство соединений являются активными ингибиторами гликирования, снижающими накопление фруктозамина в 1,5-2 раза по сравнению с контролем. Эти соединения имели значения $\log P$ в диапазоне 2,5-3,4. Полученные данные могут быть использованы при создании алгоритмов отбора соединений ряда 1,3,4-тиадиазина для испытаний на противодиабетическую активность.

[3+2] ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОГЕКСИЛИДЕНУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ С НЕСТАБИЛИЗИРОВАННЫМИ АЗОМЕТИН-ИЛИДАМИ

Павлушин А.В., Мошкин В.С., Сосновских В.Я.

Уральский федеральный университет
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

[3+2] Циклоприсоединение азометин-илидов является одним из самых удобных методов синтеза сложных азотсодержащих гетероциклов, ввиду доступности исходных соединений, простоты своего осуществления и свойственной ему высокой стереоселективности. В то же время, из-за малой устойчивости нестабилизированных азометин-илидов, их применимость значительно ограничена стерически открытыми дипольярофилами. В связи с этим, в настоящей работе мы исследовали возможность их присоединения к производным циклогексиденуксусной кислоты, содержащей циклоалкильный заместитель при реагирующей двойной связи.